FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1931 — N° 458

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

par

René MAZATAUD

Né le 8 Juin 1904, à Laurière (Haute-Vienne)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE

Président : M. LŒPER, Professeur

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE
MARCEL VIGNÉ
13, Rue de l'Ecole-de-Médecine, 13
PARIS

1931

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1931 — N° —

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

par

René MAZATAUD

Né le 8 Juin 1904, à Laurière (Haute-Vienne)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE

Président : M. LŒPER, Professeur

LIBRAIRIE MEDICALE ET SCIENTIFIQUE
MARCEL VIGNÉ
13, Rue de l'Ecole-de-Médecine, 13
PARIS

1931

LE DOYEN..... M. BALTHAZARD.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNÉO
Physiologie	ROGER
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	DESGREZ
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	N...
Anatomie pathologique	ROUSSY
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	M. VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT. BEZANÇON ACHARD Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER
Clinique chirurgicale	DELBET HARTMANN LEJARS GOSSET
Clinique ophtalmologique	TERRIEN
Clinique urologique	LEGUEU
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE BRINDEAU JEANNIN
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.
Clinique de la tuberculose	L. BERNARD.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE	Neurologie et psychiâtrie.
BILLET	Physiologie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BROCQ	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHABROL	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
DOGNON	Physique.
DONZELOT	Pathologie médicale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FEY	Urologie.
GARNIER	Pathologie expérimentale.
GASTINEL	Bactériologie.
GATELLIER	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.
HARVIER	Pathologie médicale.
HOVELACQUE	Anatomie.
HUTINEL	Pathologie médicale.
JOANNON	Hygiène.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LEROUX	Anatomie pathologique.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LÉVY-VALENSI	Neuro-psychiâtrie.
LIAN	Pathologie médicale.
MERCIER (Fernand)	Pharmacologie.
MILLOT	Histologie.
MONDOR	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
OBERLING	Anatomie pathologique.
OLIVIER	Anatomie.
PIEDELIEVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUENU	Pathologie chirurgicale.
RICHET Fils	Dermatologie et syphiligr
SÉZARY	Physiologie.
VALLERY-RADOT (Pasteur)	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VELTER	Ophtalmologie.
VERNE	Histologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE
pour le service des examens

MM.

BUSQUET	Pharmacologie.
GOUGEROT	Pathologie médicale.
GUÉNIOT	Obstétrique.
LEQUEUX	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
RETTERER	Histologie.
ZIMMERN	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE
à titre permanent

MM.

ALGLAVE	Clinique chirurgicale.
AUVRAY	Clinique chirugicale.
BASSET	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique obstétricale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.
LE LORIER	Clinique obstétricale.
LÉVY-SOLAL	Clinique obstétricale.
LÉRI	Clinique médicale.
METZGER	Clinique médicale.
MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
PROUST	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

MAUCLAIRE, agrégé	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEILL-HALLE	Puériculture

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leur auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER

Professeur de thérapeutique à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de la Pitié.

Qui a bien voulu accepter la présidence de notre thèse, hommage de profonde et respectueuse reconnaissance.

POSITION DU PROBLEME

Depuis la plus haute antiquité on a attribué au foie un rôle extrêmement important en pathologie. Les anciens, ignorant la circulation du sang et beaucoup d'autres faits qui sont des lieux communs de la physiologie moderne, rapportaient à cet organe un nombre de maladies dont le mécanisme leur échappait, nombre qui forcément nous paraît excessif aujourd'hui. L'art médical a fait des pas de géant depuis ces temps reculés où l'on attribuait classiquement la mélancolie à la « bile noire » et cependant comme nous devons admirer la clairvoyance, l'intuition de ces précurseurs, car ne trouvons-nous pas encore aujourd'hui une foule de maladies dont l'étiologie remonte de près ou de loin à une méiopragie hépatique? Ne voyons-nous pas encore des maîtres modernes, tels que Laignel-Lavastine enseigner que certaines maladies mentales doivent être attribuées à un dysfonctionnement du foie?

L'importance pour l'organisme du bon fonctionnement de cette glande, a eu comme conséquences: que, de tout temps on a cherché des épreuves qui permettraient d'explorer l'état fonctionnel de l'organe; mais la multiplicité et la complexité de

ses fonctions d'une part, leur corrélation avec le fonctionnement d'autres organes d'autre part ont rendu très difficile l'invention de méthodes d'exploration, de tests fonctionnels. Nous ne devons donc pas nous étonner de la foule de méthodes qui ont été proposées, qui ont eu plus ou moins de succès pour disparaître ensuite successivement presque toutes. Les chercheurs ne s'en attachent pas moins avec acharnement à la question, à juste titre nous semble-t-il, car le jour où l'on aura trouvé un ou des tests, simples, pratiques et sûrs du fonctionnement hépatique, la science médicale aura fait un solide progrès.

Nous nous proposons dans ce modeste travail de faire une revue critique, rapide et sommaire des principaux tests qui ont été proposés dans ce but. Nous n'avons pas la prétention d'épuiser la question, aussi nous n'insisterons que sur ceux qui semblent avoir rendu ou être appelés à rendre le plus de services en clinique ou au point de vue de la pathologie générale.

Le rôle capital joué par le foie dans tous les processus d'assimilation et de désassimilation, ses fonctions multiples et complexes donnent donc le plus haut intérêt à l'exploration de ces fonctions, pour servir d'une part de guide à la thérapeutique, mais surtout pour mettre dans le faisceau de faits utiles pour le diagnostic et le pronostic. Le foie est l'un des organes indispensables à la vie, sa suppression est invariablement suivie de mort à brève

échéance: un animal peut vivre sans membres, sans rate, sans yeux, sans cerveau au besoin, il ne saurait vivre sans foie. Et comme on ne saurait supprimer ou endommager un rouage important d'une horlogerie compliquée sans troubler le fonctionnement du tout, on ne peut avoir un foie atteint sans qu'il y ait un retentissement fâcheux sur l'ensemble de ce mécanisme compliqué entre tous qu'est le corps humain.

Comme suite logique aux expériences géniales de Claude Bernard sur la fonction glycogénique du foie, vint l'idée d'explorer cette fonction pour en tirer un indice du fonctionnement général de l'organe, ce qui fut fait par Colrat dès 1875. Cet auteur imagina l'épreuve de la glycosurie alimentaire, la première en date des méthodes d'exploration hépatique.

C'est une notion banale de médecine moderne que les substances, même les plus inoffensives et les plus nécessaires même pour l'alimentation sont toxiques quand on les introduit par la voie parentérale. Le fait que nous les ingérons impunément, que nous devons même en prendre des quantités considérables chaque jour sous peine de mort n'est pas un critère. Ce que nous ne devons pas perdre de vue c'est que notre tube digestif, tout en étant à notre intérieur, fait partie du milieu extérieur, et nous devons à cet égard tenir présents à nos esprits les notions élémentaires du développement du tube digestif dans la série animale pour ne pas être sur-

pris par ce qui à prime abord aurait pu paraître comme un paradoxe.

Le foie est placé comme un gardien vigilant entre ce milieu extérieur qu'est le tube digestif et l'économie proprement dite; et un grand nombre de ses fonctions qui peuvent être ramenées au rôle qu'il joue dans le métabolisme des diverses substances qui doivent passer à travers son parenchyme de ce milieu extérieur pour être incorporés dans les divers tissus de l'organisme après avoir subi les modifications et les transformations nécessaires, commencées dans le tube digestif lui-même, pour les rendre à la fois moins toxiques et plus aptes au travail de croissance et de réparation. Le foie est le régulateur général capable d'élaborer les substances pour leur donner la structure propre à l'assimilation, de détruire celles qui ne le sont pas, d'emmagasiner en proportion des apports et de laisser sortir au fur et à mesure des besoins. A part les substances toxiques proprement dites qu'il arrête net quand elles ne sont pas en quantité excessive, il a été noté depuis longtemps que toutes les substances qu'il filtre sont moins toxiques et moins agressives à la sortie qu'à l'entrée.

Et si nous étions tentés d'oublier combien les substances les plus anodines peuvent être toxiques pour l'organisme quand elles n'ont pas passé par le laboratoire hépatique, nous n'aurions qu'à penser au choc considérable (utilisé d'ailleurs en thérapeutique) que l'on peut obtenir avec un aliment aussi

usuel que le lait, avec un produit de digestion aussi banal que la peptone, quand ils sont introduits par une voie qui n'est pas sous le contrôle du laboratoire hépatique. Bien entendu, dans ce rôle de désintégration, d'analyse, de sélection et de synthèse, le foie est assisté par tout le tube digestif et ses autres annexes ; mais c'est au foie qu'échoue la part la plus grosse et la plus importante de ce travail.

Nous pouvons diviser, un peu arbitrairement et pour les besoins de l'analyse, le rôle que joue le foie dans le métabolisme en plusieurs parties distinctes suivant les substances en cause: hydrates de carbone, albuminoïdes, graisses, soufre, et y ajouter ses fonctions martiales et antitoxique. Son rôle, contesté, dans l'élaboration de la bile, dans l'excrétion de cette dernière, doit former un chapitre à part. Il y a déjà eu tant de choses écrites sur la fonction biliaire qu'elle ne nous arrêterait guère si ce n'était son intrication avec d'autres fonctions dont l'exploration entrera plus exactement dans le cadre de notre sujet.

Ces fonctions si multiples du foie sont encore loin d'être entièrement élucidées et leur exploration est hérissée de difficultés. C'est ce qui explique le grand nombre des épreuves qui ont été proposées dans ce but et les résultats peu satisfaisants, peu définitifs que l'on a obtenu jusqu'ici dans cette voie. Il se passe à ce sujet ce que nous voyons en thérapeutique où le grand nombre de médications proposées est un indice certain qu'aucune d'elles n'est spéci-

fique. C'est pour cette raison que l'on a vu une foule d'épreuves pour explorer le fonctionnement du foie surgir l'une après l'autre et avoir plus ou moins de succès, plus ou moins de vogue pour être abandonnées plus ou moins l'une après l'autre, depuis celle de la glycosurie alimentaire de Colrat mentionnée ci-dessus jusqu'à celle toute récente du vin de Loeper, Michaux et de Sèze, en passant par l'épreuve hémoclasique de Widal et celle au Salicylate de Sodium de Roch et Schiff, préconisée par Thiers. Les auteurs qui en ont eu la plus longue expérience semblent en avoir éprouvé une certaine déception, et Fiessinger et Walter disent, par exemple, et nous ne pensons pas pouvoir faire mieux à cet égard que les citer textuellement :

« L'expérience suivie des différentes méthodes « finit par tempérer tout enthousiasme. Certaines « techniques prônées par tous, et nous prendrons « comme exemples la glycuronurie et les coeffi- « cients dits uréogéniques non corrigés par l'acidité « ionique, finissent sous les coups des études mo- « dernes par perdre toute valeur. La médecine phy- « siologique est en éternel remaniement. Une tech- « nique émerge; tous lui font confiance. Quelques « années plus tard on en démontre l'imperfection. « Si bien que la fragilité du terrain sur lequel est « construit cet édifice fonctionnel n'échappe pas à « celui qui, pendant plusieurs années, a voulu se « faire une expérience personnelle sans esprit d'école

« et sans cet amour-propre fâcheux qui empêche de « revenir en arrière. »

L'à-propos du passage que nous venons de citer n'échappera à personne, et son exactitude a trouvé récemment une nouvelle illustration dans la critique serrée et sévère de l'épreuve hémoclasique de Widal par l'auteur anglais E. F. B. Shaw et autres, sur laquelle nous reviendrons plus loin. Fiessinger et Walter en tirent des conclusions que nous pouvons résumer par l'aphorisme que l'on trouve comme un leitmotiv tout le long des études médicales, à savoir que la clinique ne perd jamais ses droits. Ils conseillent donc de conserver et la clinique, et le laboratoire, l'une pour diriger l'autre, conseil dont la sagesse ne peut échapper à personne.

Les résultats relativement maigres obtenus jusqu'ici des épreuves fonctionnelles du foie doivent-ils faire abandonner les recherches dans cette voie? Nous ne le pensons pas, au contraire, il nous semble que ces échecs relatifs ne devraient servir que de stimulants à de nouveaux efforts, la persistance, l'obstination même dans une bonne cause amenant tôt ou tard sa récompense : le succès. C'est ce qui nous a fait penser que ce modeste travail, dans lequel nous nous sommes efforcés à incorporer les travaux les plus récents à ce sujet ne serait pas totalement dépourvu d'intérêt.

RAPPEL SOMMAIRE DE PHYSIOLOGIE

Les fonctions du foie

Nous ne voulons rien dire sur les faits bien connus concernant l'embryologie, l'anatomie et l'histologie du foie, mais la physiologie doit forcément nous arrêter un instant : nous serons d'ailleurs très bref, y ayant déjà fait allusion sommairement dans l'introduction.

On sait que le foie est une glande à fonction endocrine et exocrine. La fonction exocrine, la fonction biliaire est la plus anciennement connue et pendant très longtemps fut la seule connue. C'est Claude Bernard qui, en 1848, prouva l'existence d'autres fonctions, déjà soupçonnées par Bichat. Cette démonstration des fonctions endocrines du foie, marqua une époque dans l'histoire de la médecine puisqu'elle ouvrit la voie à la découverte des fonctions de toute la série des glandes endocrines, dont le rôle en pathologie comme en physiologie est si important.

Nous n'insisterons pas sur le rôle biliaire du foie. Nous rappellerons seulement que cette fonction peut se diviser en deux parties, sécrétion et excétion et que certains auteurs, et tout récemment en-

core J. Troisier et R. Clément, mettent en doute le rôle spécialisé du foie dans la sécrétion de la bile et pensent que la bile est sécrétée par toutes les cellules de l'organisme et que le rôle spécialisé de la cellule hépatique se borne à l'excrétion. Toutefois, Troisier et Clément admettent la possibilité que le foie vienne en aide aux cellules somatiques quand ces dernières sont débordées. On connaît l'argument puissant en faveur de ce que Troisier et Clément appellent la « biligénie pigmentaire tissulaire », l'existence des pigments biliaires dans toute extravasation sanguine, la coloration sériée, (en rapport étroit avec celle des pigments biliaires), de l'ecchymose qui est le témoin de l'hématome.

Outre la fonction biliaire, Marcel Garnier ne distingue pas moins de quatorze fonctions hépatiques, à savoir les fonctions d'élimination, glycogénique, uréopoïtique, cétogène, créatininogène, uricopoiétique et uricolytique, oxalicopoiétique et oxalicolytique, protéopexique, adipopexique, sanguine, martiale, antitoxique, thermogène et la réaction d'Abderhalden.

Il va sans dire que toutes ces fonctions ne sont pas d'une égale importance et les auteurs s'accordent à préconiser l'exploration d'un petit nombre seulement pour les applications pratiques à la clinique. Loeper, Michaux et de Sèze ont attiré récemment l'attention sur l'intérêt des épreuves qui s'adressent à plusieurs fonctions en même temps. Ceci nous semble une notion à retenir à cause de

l'extrême intrication de toutes ces fonctions : nous y reviendrons. Aussi, nous ne nous proposons pas d'examiner chaque fonction en détail, et à certaines nous ne ferons pas d'autre allusion que la simple mention ci-dessus ; nous nous bornerons à l'étude de certaines fonctions seulement dont l'exploration a suscité des épreuves intéressantes. Nous parlerons d'ailleurs plus volontiers des épreuves elles-mêmes que des fonctions qu'elles sont destinées à explorer.

GLYCOSURIE ET GLYCEMIE PROVOQUEES

FONCTION GLYCOREGULATRICE

Le rôle du foie dans la régulation du métabolisme du sucre se subdivise en deux parties, la glycopexie et la glycolyse. Le sucre arrivant au foie par la veine porte est arrêté et emmagasiné sous forme de glycogène pour être retransformé et mis en circulation ultérieurement au fur et à mesure des besoins de l'organisme.

On a constaté expérimentalement que l'un des premiers signes d'une atteinte de la cellule hépatique est un dérèglement de sa fonction glycopexique, le glycogène disparaît. Ce trouble de la fonction glycorégulatrice entraîne par ricochet celui de la fonction antitoxique que nous retrouvons ailleurs.

La glycosurie passagère que l'on rencontre parfois dans certaines intoxications est une notion classique, mais elle n'est pas constante. Quand elle existe, en dehors de toute lésion du pancréas, elle témoigne de l'état d'insuffisance de la fonction glycorégulatrice. C'est probablement ce qui incita Colrat à chercher à la mettre en évidence quand elle n'apparaît pas spontanément en usant de l'artifice qui consiste à faire ingérer au malade une certaine

quantité de glucose ; c'est l'épreuve de la glycosurie alimentaire provoquée, qui est encore employée, soit dans sa forme primitive, soit avec des variantes telles que l'épreuve au miel de Filinski, adaptée par Fiessinger et Walter, et qui entre en partie dans l'épreuve du vin de Loeper, Michaux et de Sèze.

Comme autre signe spontané de la défaillance de la fonction glycorégulatrice, on peut observer une hyperglycémie, bien mise en évidence dans les cirrhoses par Chauffard, Brodin et Zizine et dans diverses affections du foie par Paul Froment. Malheureusement, comme ces auteurs l'ont fait remarquer et comme la chose a été surtout bien mise en évidence par Froment, l'hyperglycémie n'est pas caractéristique d'une affection hépatique et peut être rencontrée dans une foule de maladies telles que les affections cutanées, articulaires rénales et vasculaires, obésité, migraine et ainsi de suite, pour ne pas parler du diabète. Cependant, le diabète mis à part, ne peut-on pas admettre que dans toutes ces affections le foie est touché? On connaît bien, par exemple, les répercussions sur la peau de certaines affections du foie ; ne peut-on pas dès lors admettre une atteinte du foie, difficile ou même impossible à mettre en évidence cliniquement, qui accompagnerait certaines lésions cutanées et dont ces dernières seraient la cause ou bien le simple témoin.

Voici les prescriptions données par Colrat pour la mise en œuvre de cette épreuve :

« On fera prendre au malade, le matin à jeun,

« 150 grammes de glycose pure, dissoute dans 300 « centimètres cubes d'eau. L'ingestion ne dépassera « pas un quart d'heure. L'urine est ensuite recueil- « lie d'heure en heure pendant dix heures. On y « recherche le sucre à l'aide de la réaction de Feh- « ling. » Si le foie est normal, il ne se produit pas dans ces conditions de glycosurie.

On a proposé de remplacer le glucose par le lévulose ou le galactose, mais Landsberg et Churchman ont montré l'extrême variabilité de la résistance pour le lévulose et Falk et Saxl, Achard, Desbouis pour le galactose. Marcel Garnier, faisant la revue de la question en 1928 conclut que tous ces sucres donnent des résultats assez concordants, presque toujours positifs dans les ictères infectieux, assez souvent dans les cirrhoses veineuses, la syphilis hépatique, la dégénérescence graisseuse du foie.

Toutes les épreuves basées sur des recherches portant sur les urines sont exposées à une grave cause d'erreur par suite de l'intervention du facteur rénal. En effet, la composition des urines dépend en très grande mesure de l'état fonctionnel du rein. C'est pourquoi certains auteurs ont proposé de faire porter les recherches sur la glycémie plutôt que sur la glycosurie et parmi ses chauds partisans se trouve Marcel Labbé qui cependant fait remarquer qu'il ne faut pas s'attendre à trouver la réaction positive chez tous les sujets dont le foie est lésé car pour cet auteur comme pour Fiessinger l'asynergie fonctionnelle du

foie est une réalité, ces fonctions sont relativement indépendantes, en sorte que la glycogenèse peut être conservée quand les autres fonctions sont abolies, ou inversement. De plus, même la glycémie n'est pas acceptée par tous les auteurs comme un miroir fidèle de l'état fonctionnel du foie. Cette infidélité a surtout été soutenue par Geza Hetinyi, elle apparaît aussi dans la thèse de Froment.

L'épreuve de la glycosurie provoquée, ainsi que celle de la glycémie provoquée, par injection sous-cutanée d'adrénaline sont parmi celles qui ont été abandonnées ; celles-là à cause de la grande variabilité de la perméabilité rénale, celle-ci parce que ses réponses se sont montrées inconstantes à l'expérience.

La glycémie alimentaire, proposée comme épreuve par Gilbert et A. Baudouin, reprise par Marcel Labbé et Nepveux est l'une de celles qui soutiennent le mieux les critiques. Les méthodes de dosage du sucre sont discutées dans la thèse de Froment déjà citée. Les chiffres obtenus par la série de dosages de demi-heure en demi-heure fournissent une courbe. L'élévation et la durée de la glycémie indiquent l'intensité de la réaction qui peut être exprimée aussi par la surface du triangle dessiné par cette courbe. On a trouvé que chez les hépatiques la surface du triangle est intermédiaire entre celle des sujets normaux et celle des diabétiques, ce qui est évidemment assez significatif. Il n'est donc pas

étonnant de trouver que la méthode a ses partisans convaincus.

Parmi les critiques que l'on peut adresser à l'épreuve de la glycosurie alimentaire provoquée, mention doit être faite du fait noté par Chauffard, Brodin et Grigaut-Froment, que l'on peut noter une hyperglycémie dans les affections hépatiques en dehors de toute épreuve fonctionnelle et la glycosurie provoquée ne serait souvent que la conséquence d'une surcharge passagère de cette hyperglycémie permanente. Et ce n'est pas tout; Achard a insisté sur le rôle d'arrêt des tissus, la glycolyse tissulaire et en particulier musculaire, ce qui revient à dire que lorsqu'on constate une épreuve de glycosurie alimentaire négative, ce n'est pas la preuve que le foie fonctionne normalement parce qu'il a pu être suppléé par les tissus, cause d'erreur qui s'ajoute à celle apportée par le facteur rénal déjà mentionnée.

Lorsque le sucre, donné à dose convenable, c'est-à-dire pas trop massive pour être arrêtée par un foie normal, passe dans les urines en dehors du diabète, cela indique évidemment une insuffisance de l'ensemble de l'appareil glycopexique foie plus muscles et tissus. Une épreuve de glycosurie alimentaire positive conserve donc une certaine valeur. Il ne reste qu'un facteur qui puisse encore fausser le résultat, c'est le facteur intestinal, la vitesse avec laquelle l'intestin laisse passer le sucre. Les variations possibles de cette vitesse de passage ne semblent pas avoir fait l'objet de recherches spéciales, mais Fiessinger

et Walter l'ont soulevée et proposé de faire porter l'épreuve plutôt sur la durée de la glycosurie que sur sa simple constatation. Pour ces auteurs, on peut parler d'insuffisance hépatique quand la glycosurie persiste non pas deux, mais pendant quatre heures après l'épreuve.

L'opinion des auteurs est, en somme, dans l'ensemble, assez favorable à l'exploration fonctionnelle du foie au moyen des sucres, les uns donnant leur préférence à la recherche de la glycémie, les autres à la glycosurie provoquée. Il semble donc que nous devons retenir celle-ci, la plus ancienne de toutes les épreuves.

L'EPREUVE DU BLEU DE METHYLENE

Une des plus anciennes épreuves et une des plus pratiquées encore actuellement est l'épreuve d'élimination du bleu de méthylène, préconisée en 1898, par Chauffard et Castaigne. La même épreuve a été proposée par Achard et Castaigne pour l'exploration des fonctions rénales. Ils ont vu qu'au cours des lésions rénales, l'élimination du bleu peut présenter des modalités diverses, mais seule l'insuffisance hépatique peut rendre cette élimination intermittente. La valeur de l'intermittence de l'excrétion du bleu, comme signe d'insuffisance hépatique a été confirmée par Hirtz, par Troisier et par Dufour et Rogues de Fursac. La technique de cette épreuve est la suivante (Fiessinger et Walter) :

« On fait une injection sous-cutanée d'un centimètre-cube de bleu de méthylène à 5 %. L'élimination urinaire commence chez le sujet normal au bout d'une demi-heure pour atteindre son maximum au bout de 3 ou 4 heures et disparaître progressivement en 5 heures. Pour apprécier cette élimination, on recueillera les urines d'heure en heure, au début tout au moins. »

Seul le mode d'élimination *intermittente* est caractéristique de l'insuffisance hépatique. La valeur

de la méthode est reconnue encore actuellement quand l'épreuve est positive. Dans ce cas, il est certain que le foie est touché; si, par contre l'épreuve est négative, on ne peut en déduire l'intégrité de l'organe. En outre, il est indispensable de compter avec l'état du rein. Des lésions rénales trop marquées rendent impossible l'exploration des fonctions hépatiques par le bleu de méthylène.

EXPLORATION DE LA FONCTION BILIAIRE

Nous nous sommes proposés de ne pas insister sur la fonction biliaire du foie, la plus anciennement connue, mais assurément la plus discutée actuellement. Nous ne voulons pas nous engager dans la discussion sur la participation du foie à la formation des éléments de la bile, mais nous ne pouvons passer sous silence le procédé de Van den Bergh, un des plus utilisés à l'heure actuelle. Hymans Van den Bergh a proposé en 1921 une méthode de dosage extrêmemnt précis dans le plasma. En admettant, sans préjuger du lieu de formation de la bile, que le parenchyme hépatique excrète la bile, on conçoit que le taux de la bilirubine sanguine peut donner une idée du fonctionnement de ce parenchyme. Nous n'entrons pas ici dans les détails techniques du procédé de Van den Bergh. La méthode originelle de l'auteur a été modifiée par Weltmann et Jost et par Chiray et Thiébaut.

Fiessinger, Jourdain et Toisoul distinguent deux sortes de réactions : celles de la bilirubinémie franche et celle de la bilirubinémie dissimulée. Dans tous les cas, la réaction de Van den Bergh donne des précieuses indications sur la fonction excrétrice de la

bile par le foie, alors qu'il n'y a pas d'ictère clinique, ni de pigment biliaire décelable dans les urines.

Nous n'insisterons pas sur les procédés classiques de mise en évidence des éléments de la bile dans les urines, sur le syndrome intestinal des ictères, etc. Qu'il nous soit permis de dire un mot sur l'urobilinurie dont la valeur sémiologique fut très grande autrefois et qui est tombée actuellement en désuétude. Cependant, des travaux récents de Carrié et de Marcel Labbé, ce dernier auteur pense que « l'urobilinurie bien interprétée, en tenant compte de son mécanisme pathologique, rend des services en clinique; elle attire l'attention sur l'altération fonctionnelle de la cellule hépatique, et sur l'hyperhémolyse. » Il semble néanmoins que son interprétation soit trop délicate pour que l'urobilinurie puisse être citée parmi les bonnes épreuves d'insuffisance hépatique.

En somme, l'épreuve de van den Bergh reste le témoin le plus fidèle et le test le plus sensible de l'excrétion biliaire du foie et d'une façon générale de la fonction chromagogue. A ce titre, elle peut prendre place à côté de l'épreuve du rose bengale que nous étudierons dans le chapitre suivant.

ÉPREUVE DU ROSE BENGALE

(Fonction d'élimination)

Cette épreuve, l'une des dernières venues, paraît être l'une des plus intéressantes. La première publication à son sujet fut celle de G. D. Delprat de San Francisco en 1923. Cette première publication se rapportait à l'expérimentation sur le chien et mentionnait les avantages du colorant. En 1924, le même auteur publiait avec Epstein et Kerr les résultats obtenus sur des sujets humains. L'épreuve fut étudiée en France par Fiessinger et Walter surtout, qui en modifièrent sensiblement la technique. Cette technique fut reprise par les inventeurs de l'épreuve, qui publièrent une technique simplifiée en 1927. Delprat faisait remarquer dès 1923 que le rose bengale est un colorant idéal pour ce genre d'exploration, possédant les qualités suivantes :

1° Il n'est pas toxique aux doses employées ;

2° C'est un cristalloïde ;

3° Il est éliminé presqu'exclusivement par les cellules du parenchyme hépatique ;

4° Il reste dans la circulation suffisamment longtemps pour permettre son dosage dans le plasma sanguin.

De plus, la méthode offre l'avantage considérable de pouvoir être appliquée dans un court laps de temps, 16 minutes étant suffisantes. Le dosage est fait par la colorimétrie. Toute lésion diffuse du parenchyme hépatique retarde en principe (toujours à l'expérimentation) l'élimination du colorant. Quand on en injecte 100 milligrammes chez un sujet normal au point de vue hépatique, il n'en reste dans le sang au bout de 16 minutes que 23 à 26 % tandis qu'en cas d'hépatite grave on retrouve presque la totalité du colorant dans le sang au bout de ce laps de temps, la rétention étant en proportion directe avec la gravité de la lésion.

Cependant, les inventeurs de l'épreuve eux-mêmes font remarquer qu'elle est impuissante à déceler les lésions peu graves du foie, et ils mettent ceci sur le compte de l'énorme réserve fonctionnelle de cet organe. Ils ajoutent que pour cette raison aucune épreuve n'est capable de déceler les petites lésions hépatiques.

Quoi qu'il en soit, et que l'on emploie la technique de Fiessinger et Walter, ou la technique simplifiée des inventeurs de la méthode, pour les détails desquelles nous renvoyons aux publications de ces auteurs, cette méthode est à retenir et semble avoir de l'avenir.

L'EPREUVE DE L'HEMOCLASIE DIGESTIVE DE WIDAL, ABRAMI ET ZANCOVESCO

(Fonction protéopexique)

Widal, Abrami et Zancovesco ayant trouvé que le sang prélevé dans la veine porte pendant la digestion était capable de déterminer expérimentalement des phénomènes biologiques analogues à ceux déterminés par une injection de peptone : leucopénil, chute de la pression artérielle et troubles de la coagulation, eurent l'idée d'en faire une épreuve de l'insuffisance hépatique, l'épreuve de l'hémoclasie digestive. En voici la technique d'après Marcel Garnier :

« Chez un sujet à jeun depuis 5 heures au « moins, on détermine d'abord l'équilibre vasculo- « sanguin, nombre de leucocytes, formule leucocy- « taire, tension artérielle, indice réfractométrique, « forme de la coagulation sanguine. Puis on fait « absorber 200 grammes de lait. On pratique en- « suite de nombreux examens de sang de 20 en 20 « minutes; le résultat obtenu habituellement en « 1 heure ou 1 heure 1/4, doit être recherché pen- « dant les deux heures qui suivent l'ingestion du « lait. L'épreuve est positive quand le chiffre des

« globules blancs est abaissé, la formule leucocy-
« taire inversée, la pression artérielle diminuée, la
« coagulation du sang augmentée et l'indice réfrac-
« tométrique du sérum moins élevé qu'auparavant.
« *Parmi toutes ces réactions, la plus importante est*
« *la diminution du nombre des leucocytes, et, en*
« *pratique, on peut se contenter de la numération*
« *des globules blancs; la constatation de la leucopé-*
« *nie est suffisante pour affirmer que l'épreuve est*
« *positive.* »

Nous attirons l'attention sur la phrase qui a été soulignée par nous, car c'est elle qui donne tout son poids à la critique de E. F. B. Shaw que nous résumons ci-dessous. Cet auteur, après un grand nombre d'expériences, fait remarquer que cette épreuve pèche par la base en supposant que la leucopénie soit le principal critère de la crise hémoclasique. Maurice Shaw par contre fait remarquer que ceci ne suffit pas pour détruire la valeur de l'épreuve. Pour ce dernier, qui a travaillé dans le service de Widal en 1923-1924, nous devons réserver notre jugement de la méthode jusqu'à ce que l'on ait fait pour l'index réfractométrique et la coagulabilité sanguine ce que E. F. Bernard Shaw a fait en ce qui concerne la leucopénie et la pression artérielle. Celui-ci semble en effet avoir démontré qu'à l'état physiologique, ou tout au moins en dehors de toute affection hépatique il y a de telles fluctuations de la formule leucocytaire et de la pression artérielle qu'il est impossible de baser une épreuve sur ces deux si-

gnes. Les résultats concordent d'ailleurs avec ceux d'un grand nombre d'autres auteurs : Shiff et Stransky, Zehuter, Eisenstadt, Moutier et Rechet, Jolly et Saragea, Servantie, Panzat et Monod et surtout Kobryner.

FONCTION AZOTEE DU FOIE

LES COEFFICIENTS URINAIRES

On sait qu'en dehors de sa fonction uropoiétique connue depuis très longtemps, le foie intervient dans la régulation des substances azotées de l'organisme. Depuis Robin, on a établi toute une série de coefficients basés sur les modalités de l'excrétion azotée urinaire. La forme primitive de ces coefficients est la suivante :

$$\frac{\text{N uréique}}{\text{N total}}$$

Maillard, en 1909, modifie ce coefficient pour le soustraire des variations dues à l'alimentation et pour éliminer de l'azote total tout ce qui n'intervient pas dans l'uréopoièse. Le coefficient de Maillard ou coefficient d'imperfection uréogénique prend la forme suivante :

$$\frac{\text{N ammoniacal}}{\text{N uréique} + \text{N ammoniacal}}$$

Nous n'insistons pas sur les différentes transformations qu'a subies l'antique rapport azoturique de

Robin, nous montrerons sa dernière forme que lui ont donné Fiessinger et Guillaumin :

$$\frac{\frac{\text{N formol}}{\text{N hypobromite}}\ (\text{pH}—4{,}2)}{1{,}6}$$

Chez le sujet normal, la valeur de ce coefficient ammoniacal corrigé est entre 4,5 et 6. Il monte constamment dans l'insuffisance hépatique jusqu'à 12 et au delà.

Un autre coefficient, proposé par Fiessinger, Ollivier et Herbain, est l'indice de désamination sanguine :

$$\frac{\text{N polypeptide}}{\text{N total non protéique}}$$

L'élévation de cet indice serait absolument proportionnelle au degré d'atteinte fonctionnelle du foie.

Tous les coefficients urinaires sont passibles de la même critique, c'est que le rein y intervient pour une grande part et que leurs résultats sont très difficiles à interpréter à cause de leur inconstance. Il faudrait les pratiquer en série, ce qui, joint à la complexité de leurs techniques, enlève beaucoup de leur valeur.

Dans un autre ordre d'idées, Wallich a montré tout récemment que le rapport sérine-globuline

pouvait rendre service dans certaines insuffisances hépatiques où le métabolisme de l'eau est troublé. Voici les conclusions de l'auteur :

« Quand l'hyposérinémie est monosymptomatique et n'est pas la traduction d'une déperdition de de sérum-albumine, par l'urine ou par le sang, ou par le fait d'une infection, nous pensons qu'elle est la traduction d'une insuffisance hépatique. »

Il semble donc que le rapport sérine/globuline puisse rendre les plus grands services pour déceler les troubles de l'hydratation dus au foie.

LA FONCTION SANGUINE

TEMPS DE SAIGNEMENT

TROUBLES DE COAGULATION

SIGNE DU LAÇET

On connaît le rôle du foie dans la coagulation du sang. Son ablation rend le sang incoagulable. Il est admis que l'absence de coagulation dans ce cas tient au manque de thrombogène. Certaines substances qui lèsent le foie agissent dans le même sens, d'autres, par un mécanisme un peu différent mais toujours par lésion hépatique, inhibent la formation du fibrinogène (peptones, chloroforme, phosphore).

D'autre part, le foie secrète normalement un ferment anticoagulant. A l'état physiologique, il y a un équilibre, ou plutôt une régulation à un certain taux de ces fonctions antagonistes coagulante et anticoagulante, qui peut être troublée à l'état pathologique.

On peut trouver diverses anomalies de coagulation : temps de coagulation allongé (normalement

4 à 10 minutes), sédimentation, irrétractibilité du caillot, redissolution du caillot. Lefrou a été le premier à signaler la redissolution du caillot comme signe d'insuffisance hépatique. P. Emile Weil, Bocage et Isch-Wall ont insisté sur sa fréquence dans les cas graves. Fiessinger et Walter l'ont noté dans certains cas, mais signalent aussi son absence dans une observation d'ictère grave avec hémorragies profuses. L'émiettement du caillot a été signalé surtout par P. Emile Weil.

Nous n'insisterons pas sur la technique qui se trouve dans les traités classiques, ni sur les anomalies du temps du saignement qui caractérisent les états d'hémophilie ou d'hémogénie qui semblent encore loin d'être complètement élucidées et offrir un champ immense à de futures recherches. Nous nous contenterons de rappeler brièvement l'épreuve du signe du laçet à cause de sa simplicité qui en a fait un procédé courant de clinique. C'est un procédé qui est recommandé comme l'un des meilleurs pour juger des tendances hémorragiques tégumentaires : sa technique classique, d'après Fiessinger et Walter, est :

Après avoir enduit la peau du pli du coude de vaseline de façon à en augmenter la transparence, on applique immédiatement au-dessus du pli du coude un lien de caoutchouc assez serré pour interrompre la circulation veineuse, pas assez pour interrompre la circulation artérielle. Après dix minutes on le retire et on cherche s'il s'est produit un piqueté

violacé purpurique. Suivant l'abondance de ces taches purpuriques, on dit que le signe du laçet est intense, moyen ou minime. Ce signe serait fréquemment positif au cours des ictères aigus ou chroniques compliqués d'insuffisance hépatique.

FONCTION MARTIALE

Cette fonction trouve naturellement sa place à côté de la fonction sanguine, dont elle peut être considérée comme faisant partie.

Zizine nous a dotés d'une intéressante technique colorimétrique pour le dosage du fer, basée sur la réaction de l'alloxantine de Dénigès, qui lui a permis de doser ce métal dans le sang et divers organes, y compris le foie. Il a trouvé dans ce dernier 0 gr. 10 à 0 gr. 27 de fer par kilogramme d'organe frais, taux notablement supérieur à celui des autres organes et tissus.

Le rôle primordial du fer dans l'organisme est trop bien connu pour que nous y insistions ; nous ne voulons envisager la question ici que du point de vue du rôle du foie dans l'emmagasinage de ce métal, surtout chez le fœtus qui vient au monde avec une provision qui lui suffit pour la première année de sa vie extra-utérine.

En plus de ce rôle d'emmagasinage des réserves de fer nécessaires à la rénovation des globules rouges, on a signalé les oxydations qui ont lieu dans le parenchyme hépatique dans lesquelles le fer intervient. L'on n'a pas encore, que nous sachions, proposé d'explorer cette fonction, mais il n'est pas impossible que l'on y vienne dans l'avenir.

FONCTION THIOPEXIQUE ET THIOOXYDANTE

Le foie joue un rôle très important dans l'élimination du soufre. A. Robin a pensé que le rapport entre le soufre oxydé et le soufre total pouvait fournir des renseignements sur l'état fonctionnel du foie. Envisagé du point de vue de l'asynergie, ce rapport donne surtout des indications sur la fonction antitoxique, car le foie utilise le soufre pour la sulfoconjugaison destinée à annuler la toxicité des phénols.

Le coefficient de Robin :

$$\frac{\text{S oxydé}}{\text{S total}}$$

est normal aux environs de 85.

P. Joly a établi un rapport d'imperfection d'oxydation des soufres :

$$\frac{\text{S incomplètement oxydé}}{\text{S total}} = 16 \text{ à } 18 \text{ normalement.}$$

Pour l'établir, le malade doit être mis à un régime constant et connu pendant 48 heures. Les urines doivent être prélevées à la fin de cette période.

Loeper, Ollivier et Tonnet étudient le rapport soufre oxydé sur soufre total dans le sang. Ce coeffi-

cient sulfatémique est à peu près du même ordre que le coefficient de Robin. Il s'abaisse dans l'insuffisance hépatique. Dans les cirrhoses pigmentaires, cet abaissement est maximum, car le soufre total est très élevé.

Plus récemment, Loeper, Garcin et Lescure démontrent qu'il y a une fonction thiopexique et que les modifications du rapport sulfatémique sont dues aux troubles de cette fonction.

METHODES RADIOGRAPHIQUES — FONCTION D'ARRET ET D'ELIMINATION (1925)

On étudie les variations d'opacité de la vésicule biliaire après injection intraveineuse d'une solution opaque aux rayons X, méthode inaugurée par Graham, Cole et Copper avec le sel de calcium de la tétrabromophénolphataléine ; mais ce sel présentait certains inconvénients (solubilité minime, possibilité de vertiges, nausées, etc.) et il fut remplacé par le sel de sodium par les inventeurs de la méthode, puis par le tétrabromophénolphtaléine par Tuffier et Nemours-Auguste et ensuite par le tétraiodophénolphtaléine, qui présente l'avantage surajouté de la possibilité d'administration par voie buccale.

Cette méthode s'est montrée à l'expérience plus utile pour le diagnostic des états vésiculaires, surtout pour le diagnostic des cholélithiases, que comme moyen d'investigation de la fonction d'élimination. De plus, elle nécessite le tubage duodénal à plusieurs reprises. Si un seul tubage suffisait, la chose serait relativement facile ; mais la multiplicité des tubages nécessaires la rendent peu pratique. Comme le font remarquer Fiessinger et Walter, les épreuves fonctionnelles du foie, pour être utiles, doivent rester simples.

EPREUVE DU VIN

Cette épreuve, la dernière en date, a été proposée par Loeper, Michaux et de Sèze, qui la justifient dans ces phrases que nous pensons mériter, à cause de leur portée, d'être citées textuellement :

« L'exploration du foie avec un corps simple ne répond guère aux conditions physiologiques. Le corps complexe ou l'aliment sont bien préférables, mais il ne permet une exploration que si son évacuation et sa résorption se font aisément. »

C'est pourquoi ces auteurs ont utilisé le vin, aliment, produit complexe, produit liquide, donc facile à introduire, de concentration moyenne, donc d'absorption rapide. Nous rappelons, avec eux, brièvement, la composition générale du vin : eau ; alcool éhylique environ 10 o/o ; alcools secondaires, glycérine ; acides tartrique et acétique ; des aldéhydes, des éthers, des acides aminés, tanin, sels de potassium, de fer, de sodium, de calcium, vitamines.

La bile secrétée à la suite de l'instillation, recueillie par la méthode habituelle du tubage duodénal, peut atteindre presque dix fois la quantité de vin injectée, à peu près le double de ce que l'on obtient avec la classique solution de sulfate de magnésium.

Les auteurs ont trouvé que les variations des coefficients de l'oxydation du soufre et azoturique de Maillard sont presque nulles chez les sujets normaux, relevées chez les hyperhépatiques, abaissées chez les individus avec un foie très malade. Le vin agit en partie par le sucre qu'il contient. Le sucre est excitant du foie, le tanin inhibiteur.

Expérimentalement, les auteurs ont trouvé que le vin produit sur le lapin, qu'il soit introduit per os ou injecté dans une anse grêle ligaturée :

a) une diminution très marquée du glycogène du foie ;

b) une augmentation de la leucocytose intrahépatique, exclusivement polynucléaire; ils concluent :

1° le vin a sur le foie une action excitante, physiologique, qui se traduit expérimentalement par des modifications cythologiques, cliniquement par des variations des coefficients azoté et soufré ;

2° cette action est plus marquée avec le vin blanc qu'avec le rouge, avec le vin sucré qu'avec le vin sec ;

3° elle peut être utilisée en thérapeutique, notamment chez les malades à « foie torpide » et aux sujets sensibles à certains aliments ;

4° elle peut être utilisée en pronostic. Un foie qui réagit peu ou mal est un foie anormal ou épuisé; un foie qui abaisse ses coefficients est un foie malade.

CONCLUSIONS

1° La pathologie hépatique moderne repose sur l'exploration fonctionnelle de cet organe. De très nombreux travaux se sont effectués et s'effectuent encore constamment dans le but de trouver des tests précis du fonctionnement du foie. En raison de ses fonctions multiples et en raison de l'intrication de ces fonctions avec celles d'autres organes, la question est d'une extrême complexité.

2° Parmi les principales épreuves proposées que nous venons de passer en revue, l'exploration de la fonction glycogénique et de la fonction chromagogue sont le plus en faveur actuellement.

3° Si l'on admet le principe de l'asynergie fonctionnelle du foie, aucune épreuve ne peut, à elle seule, renseigner sur la totalité des fonctions du foie. Théoriquement il faudrait donc avoir recours à un grand nombre de tests, ce qui rendrait leur utilisation clinique très difficile !

Heureusement, en pratique, on peut se contenter du résultat d'un petit nombre d'épreuves concernant la fonction qui semble cliniquement atteinte : épreuve de Van den Bergh dans les ictères, rapport serine/globuline dans les œdèmes cirrhotiques, etc.

Un autre moyen de contourner la difficulté consiste à utiliser des substances complexes touchant à la fois à plusieurs fonctions (épreuve du vin blanc). Il semble d'ailleurs que les épreuves de la fonction glycogénique et de la fonction chromagogue permettent de se rendre compte du fonctionnement général du foie.

Vu, *le doyen :* BALTAZARD.

Vu, *le Président :* LOEPER.

Vu et permis d'imprimer,

Le Recteur de l'Académie de Paris :

CHARLÉTY

BIBLIOGRAPHIE

Baudouin. — Etude sur quelques glycémies. Thèse Paris, 1908 ; Rapport sur les glycémies. Congrès de Strasbourg, 1921.

Carrié. — La Médecine, juillet, 1929.

Chauffard, Brodin et Zizine. — Du taux glycémique au cours des cirrhoses du foie et de ses rapports avec la glycosurie alimentaire provoquée. — C. R. Soc. Biol., 9 juillet 1921.

Chauffard et Castaigne. — Valeur semiologique de l'Epreuve du Bleu de Méthylène chez les Idépatiques. — Soc. méd. des Hôp., 22 avril 1898.

Chiray et Thiebaut. — Paris Médical, 18 mai 1929.

Delprati G. D. — Studies on Liver Function : Rose Bengal Elimination from the Blood as influenced by Liver Injury. — Arch. Int. Med., vol. 32, p. 401, septembre 1923.

Delprat, Epstein et Kerr. — Rose Bengale chez les Sujets humains. — Arch. Int. Méd., vol. XXXIV, 15 oc-
21 mai 1927, p. 1619.
tobre 1924, n° 24, p. 533-541. — Journ. A. M. A.,

Epstein et Rauschkolb. — Arch. Dermat. et Syph. Chicago, 1926, XIV, 122-135.

Fiessinger et Guillaumin. — Journ. méd. Français, septembre 1927.

Fiessinger, Jourdain et Toisoul. — Contribution à l'Etude de la Bilirubine dissimulée dans la circulation sanguine. — Presse Médicale, 25 septembre 1929.

Fiessinger, Olivier et Herbain. — Soc. Méd. des Hôp., 1926, n° 35.

Fiessinger et Walter. — L'Exploration fonctionnelle du Foie et l'Insuffisance hépatique (Masson, édit.), 1925.

— Rose Bengale. Technique. — C. R. Soc. de Biol., 1926, XCIV, 449-451, 20 fév. ; Bull. et Mem. Soc. Méd. des Hôp., 1926, 26 mars.

Filinski W. — Une nouvelle épreuve d'Exploration fonctionnelle du Foie. — Presse Médicale, 19 septembre 1923.

Froment A. Paul. — Les Hyperglycémies sans Glycosurie. — Thèse, Paris, 1920.

Garnier M. — Semiologie fonctionnelle du Foie. — Biol. Méd., XX, 77-97, mars 1930.

— Biol. Méd. du Traité de Pathologie Roger, Widal, Teissier, fasc. XVI, p. 30 et seq.

Gilbert, Chabrol et Bénard. — C. R. Soc. Biol, 15 janv. 1921.

Graham E., Cole W. H., Copper G. H. — J.A.M.A., vol. 84, n° 16, 18 avril 1925.

Hymans Van den Bergh — La Recherche de la Bilirubine dans le Plasma sanguin par la méthode de la Réaction diazoïque. — Presse Médicale, 4 juin 1921.

Joly P. — Contribution à l'Etude du soufre urinaire. — Thèse, Paris, 1920.

Kerr W. J., Delprat G. D. et alii. — Rose Bengal, J.A.M.A., 1925, LXXXV, 942-946.

Kobrynet. — C. R. Soc. Biol., 1924, 19, 1475.

Labbé M. — Semiologie de l'Urobilinurie. — Monde Médical, 1er juin 1929.

Laffitte A. et Carrié P.-A. — Maladies du Foie. Un nouveau Traité de Pathologie interne, vol. II (première partie), pp. 3 et seq.

Laignel-Lavastine. — Insuffisance hépatique aiguë. — Presse Médicale, 27 octobre 1902.

Lefrou P. — La Redissolution du Caillot : Thèse, Bordeaux, 1919-1920.

Loeper, Decourt, Lescure et Garcin. — Soc. de Biol., 11 décembre 1926.

Loeper, Michaux et de Sèze. — Epreuve du Vin chez les Hépatiques. — Presse Méd., 37, 1461-1462, 9 nov. 1929. Bull. et Mem. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 53, 1212-1217, octobre 1928, 1929.

Loeper, Olivier, Tonnet. — Le taux du Soufre neutre dans le Sérum des Mélanodermiques. — Soc. de Biol., 1925, t. 93, p. 95.

Maurine et Ragot. — Journ. Méd. de Bordeaux, 1921, 12, 360.

Roch et Schiff. — L'Epreuve du Salycilate pour la recherche de l'Insuffisance hépatique. — Congrès de Strasbourg, 1921. Le Problème de l'Insuffisance hépatique et l'Epreuve du Salycilate. Rev. Méd. de la Suisse Romande, n° 5 mai 1922, p. 291.

Schiff et Stransky. — Jahrb. f. Kinderheil. 1921, 95, 286.

Servantie, Panzat et Monod. — Journ. Méd. de Bordeaux, 1921, 12, 360.

Shaw A. J. B. — Etude sur l'Epreuve de la Crise hémoclasique dans le Fonctionnement hépatique. — Brit. Med. Journ., 1925, I, p. 914.

Shaw M. — L'Epreuve de la Crise hémoclasique de Widal comme Epreuve du Fonctionnement du Foie. — Brit. Med. Journ., 1921, I, p. 1020.

Thiers H. — Epreuve au Salycilate de Sodium de Roch et Schiff. — Lyon Méd., 15 mai 1927.

Troisier et Clément. — Les Ictères infectieux (Doin, édit.), 1930.

Wallich R. — Contribution à l'Etude des Etats de rétention aqueuse de l'Organisme. — Thèse, Paris, 1930.

Weil P.E., Bocage et Isch-Wall. — Le Syndrome de l'Insuffisance hémocrasique du Foie. — Presse Méd., 1er juillet 1922.

Weltmann et Jost. — Med. Klin., 1928, M. 29, p. 1091.

Widal, Abrami et Brissaud. — C. R. Acad. Sci., 1921, 173-207.

Widal, Abrami et Jancovesco. — Presse Méd., 1920, 91, 893.

Zehnter. — Paris Méd., 1922, 39, 281.

Zizine Pierre. — Le Dosage du Fer dans le Sang et les Organes. — Thèse, Paris, 1925.